

OCTROOIRAAD



NEDERLAND

Ter inzage gelegde

Octrooiaanvraag Nr. 7 2 1 1 1 0 2

Klasse ~~124~~ (124 aa 19 d 20).

Int. Cl. A 61 k 37, 00, 0 07 d 27/58.

Indieningsdatum: 14 augustus 1972, Datum van afzendingdag: 20 februari 1972.  
24 uur.

De hierna volgende tekst is een afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en tekening(en), zoals deze op bovengenoemde datum werd ingediend.

Kl 2150781

DT 2240211

Aanvrager:	Sterling Drug Inc. te New York, New York, Verenigde Staten van Amerika
Gemachtigde:	Ir. G.H. Boelsma c.s., Laan Copes van Cattenburch 80, 's-Gravenhage
Ingeroepen recht van voorrang:	16 augustus 1971, Verenigde Staten van Amerika, no. 172.206
Korte aanduiding:	Werkwijze ter bereiding van nieuwe tetrahydrocarbazolen.

De uitvinding heeft betrekking op de bereiding en toepassing van door fluor gesubstitueerde 3-(methylamino)- en 3-(dimethylamino)-tetrahydrocarbazolen.

In het Britse octrooischrift 1.225.664 is algemeen een klasse van 3-(gesubstitueerd amino) 1.2.3.4-tetrahydrocarbazolen beschreven met psychotropische werkzaamheid, zoals blijkt door hun vermogen de door reserpine veroorzaakte ptosis bij muizen te voorkomen, welke eigenschap verband houdt met een anti-depressiewerkzaamheid.

Gevonden werd nu, dat een bepaalde groep van 3-(gesubstitueerd amino) 1.2.3.4-tetrahydrocarbazolen, die niet met name

BEST AVAILABLE COPY

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

beschreven is in het Britse octrooischrift 1.225.664 weliswaar de eigenschap mist de door reserpine veroorzaakte ptosis bij muizen te voorkomen, wat een bekende proef is voor het bepalen van een anti-depressieve werking, maar, zoals hieronder nader beschreven, een dopaminergisch blokkerende werkzaamheid bij ratten vertoont, waaruit blijkt, dat zij toegepast kunnen worden als anti-psychotische middelen.

De bovengenoemde bijzondere groep van verbindingen van de uitvinding wordt gevormd door 3-(NRCH<sub>3</sub>) Q<sub>n</sub> 1.2.3.4-tetrahydro-carbazolen met de formule I van het formuleblad, waarin R waterstof of een methylgroep en Q<sub>n</sub> een 6-fluor-, 8-fluor-, 6.7-difluor- of 6.8-difluorgroep voorstelt.

#### Biologische werkzaamheid

Bij ratten veroorzaakt d-amfetamine een syndroom van effecten, dat stereotyp gemaakt gedrag genoemd wordt: likken, knagen, bijten, continue bewegingen met de kop. Dit syndroom houdt verband met het vrijkomen van dopamine in het centrale zenuwstelsel door amfetamine. Apomorfine veroorzaakt een overeenkomstig syndroom als veroorzaakt wordt door amfetamine. Na een behandeling met apomorfine zijn de meest in het oog lopende effecten kauwen en likken. Bij dit syndroom is een directe stimulering van dopaminereceptoren in het centrale zenuwstelsel door apomorfine betrokken. Anti-psychotische middelen, waarvan chloorpromazine [2-chloor 10-(3-dimethylaminopropyl) fenothiazine] het prototype is, voorkomen beide syndromen door blokkering van dopaminereceptoren in het centrale zenuwstelsel. Chloorpromazine voorkomt niet de door reserpine veroorzaakte ptosis bij muizen. De verbindingen van de uitvinding bezitten een overeenkomstig profiel als hierboven beschreven voor chloorpromazine en zijn geschikt als anti-psychotische middelen.

Hieronder volgt een beschrijving van de proef, die toegepast wordt ter bepaling van de dopaminergische blokkeringswerkzaamheid van de verbindingen van de uitvinding.

#### A. Voorkomen van stereotyp gemaakt gedrag bij ratten, veroorzaakt door apomorfine of d-amfetamine.

De te onderzoeken middelen en chloorpromazine-HCl werden

elk verwerkt tot een 1-procents suspensie in tragacantgom (TG) en parenteraal (PE) toegediend. Apomorfine-HCl en d-amfetamine-sulfaat werden opgelost in gedestilleerd water en subcutaan (SC) gedestilleerd. Het toegediende volume bedroeg 1 ml per 5 kg lichaamsgewicht. Alle doses werden uitgedrukt in mg/kg van de vrije base. De waarnemers wisten niet welke middelen aan de ratten werden toegediend.

Voor iedere behandeling werden op willekeurige wijze 10 mannelijke Sprague-Dawleyratten aangewezen en hieraan werd het te onderzoeken middel, chloorpromazine of TG toegediend 180 minuten voordat zij 1,7 mg/kg apomorfine of 3,7 mg/kg d-amfetamine toegediend kregen. Waarnemingen gedurende 1 minuut werden uitgevoerd 20 minuten, 25 minuten en 30 minuten na de toediening van apomorfine en 90 minuten, 100 minuten en 110 minuten na de toediening van amfetamine. Een rat werd beschouwd als beïnvloed door apomorfine, als hij gedurende alle drie waarnemingsperioden kauwen of likken vertoonde en als onder invloed van amfetamine, als hij gedurende één van de drie waarnemingsperioden likken, knagen, bijten of continue bewegingen met de kop vertoonde. Voor ieder onderzocht middel werd de dosis ( $ED_{50}$ ) bepaald, die het door amfetamine en door apomorfine veroorzaakte stereotype gedrag voorkwam.

Bij de bovenstaande proef bleken de verbindingen van de uitvinding werkzaam te zijn voor het voorkomen van het door d-amfetamine veroorzaakte stereotype gedrag bij een traject van doses ( $ED_{50}$ ) van 1,4 - 8 mg/kg lichaamsgewicht (vrije base) en in het geval van het door apomorfine veroorzaakte stereotype gedrag in een traject van doses ( $ED_{50}$ ) van 5 - 16 mg/kg lichaamsgewicht (vrije base). Chloorpromazine was werkzaam voor het voorkomen van het door d-amfetamine en apomorfine veroorzaakte stereotype gedrag in een dosis ( $ED_{50}$ ) van resp. 8,6 mg/kg (vrije base) en 22,5 mg/kg (vrije base). De onderstaande tabel geeft een samenvatting van de resultaten van de bovenstaande proeven:

Verbinding (Formule I)		ED <sub>50</sub> in mg/kg (als base) voor het voorkomen van stereotyp gemaakt gedrag bij ratten	
Q <sub>n</sub>	R	door d-amfetamine veroorzaakt	door apomorfine veroorzaakt
5			
6.8-difluor	CH <sub>3</sub>	1,4	5
6.8-difluor	H	4	-
6-fluor	CH <sub>3</sub>	4	16
6.7-difluor	CH <sub>3</sub>	4	-
10			
8-fluor	CH <sub>3</sub>	8	16
chloorpromazine	-	8,6	22,5

Uit de bovenstaande tabel blijkt, dat de verbindingen van de uitvinding het door amfetamine en door apomorfine veroorzaakte stereotype gedrag bij ratten verhinderen bij lagere doses (ED<sub>50</sub>) dan nodig zijn van chloorpromazine. Een voorkeusverbinding van de uitvinding is 3-(dimethylamino) 6.8-difluor 1,2.3.4-tetrahydrocarbazon, wegens de aanzienlijk lagere doses (ED<sub>50</sub>), die nodig zijn in vergelijking met chloorpromazine om het door d-amfetamine en door apomorfine veroorzaakte stereotype gedrag bij ratten te voorkomen.

De verbindingen van de uitvinding met de structuurformule I kunnen volgens verschillende hieronder beschreven werkwijzen bereid worden, waarbij R en Q<sub>n</sub> de bovengegeven betekenissen hebben.

Bij een eerste werkwijze worden de verbindingen van de uitvinding bereid door een Q'<sub>n</sub>-fenylhydrazine (II), waarin Q'<sub>n</sub> een 2-fluor-, 4-fluor-, 3.4-difluor- of 2.4-difluorgroep voorstelt, bij aanwezigheid van een geschikt zuur met een 4-(NRCH<sub>3</sub>)-cyclohexanon (III) om te zetten. De reactie verloopt via een tussenprodukt, het Q'<sub>n</sub>-fenylhydrazon van 4-(NRCH<sub>3</sub>)-cyclohexanon (IV), dat bij aanwezigheid van een overmaat zuur een ringsluiting ondergaat tot het eindprodukt of dat desgewenst geïsoleerd kan worden, wanneer mildere reactieomstandigheden worden toegepast, dat wil zeggen als men een hoeveelheid cyclohexanon gebruikt, die equivalent is aan of bij voorkeur minder dan de hoeveelheid-Q'<sub>n</sub>-fenylhydrazine en de reactie bij kamertemperatuur uitvoert. Als geschikte zuren zijn te noemen anorganische

7211102

zuren, bijvoorbeeld chloorwaterstofzuur, broomwaterstofzuur, zwavelzuur en fosforzuur, organische zuren, bijvoorbeeld azijnzuur en methaansulfonzuur, en Lewis-zuren, bijvoorbeeld boriumtrifluoride en zinkchloride. Wanneer het isoleren van het als  
5 tussenprodukt gevormde hydrazon (IV) niet gewenst is, past men een overmaat van het geschikte zuur bij de reactie toe, bij voorkeur ten minste 1 mol overmaat per mol van het  $Q'_n$ -fenylhydrazine. De reactie kan geschikt worden uitgevoerd door de  
10 reactiecomponenten in azijnzuur of in een alcoholische oplossing van het zuur, bijvoorbeeld ethanolisch chloorwaterstofzuur, te verhitten, bij voorkeur op een temperatuur, waarbij het mengsel onder terugvloeiakoeling kookt. De voor voltooiing van de reactie vereiste tijd loopt uiteen in afhankelijkheid van de  
15 toegepaste omstandigheden. In het algemeen is gebleken, dat een reaktietijd van circa 1 - 4 uren bevredigend is. De als uitgangsubstanten gebruikte hydrazinen (II) en cyclohexanon (III) zijn bekende verbindingen.

Volgens een tweede werkwijze worden de verbindingen van de uitvinding bereid door een amine met de formule  $HNRCH_3$  (V) te  
20 laten reageren met een 3-Y  $Q_n$  1.2.3.4-tetrahydrocarbazool (VI), waarin Y een geschikte vervangbare, op zichzelf bekende groep is, bijvoorbeeld een halogenide, in het bijzonder chloride, bromide of jodide, of een organische sulfonyloxygroep met de  
25 formule  $Z-SO_2-O$ , waarin Z een organische groep voorstelt, bijvoorbeeld een lage alkylgroep, een cycloalkylgroep of een eventueel door een of meer lage alkylgroepen (bijvoorbeeld methyl), halogeenatomen en/of nitrogroepen gesubstitueerde fenyl- of  
30 lage fenylalkylgroep voorstelt, waarbij lage alkylgroepen steeds ten hoogste 6 koolstofatomen bezitten. Een in het bijzonder de voorkeur verdienende groep Y is de p.tolueensulfonyloxygroep. De reactie wordt met voordeel, desgewenst in een geschikt oplosmiddel, uitgevoerd bij verhoogde temperaturen, bij  
35 voorkeur van circa 60° - 200°C en gedurende circa 1 - 24 uren. De druk van het systeem kan binnen ruime grenzen uiteenlopen van atmosferische druk tot circa 42 kg/cm<sup>2</sup>. In het algemeen brengt men de reactiecomponenten in een drukvat en verhit ze

onder de autogene druk. Volgens een voorkeursuitvoeringsvorm van deze tweede werkwijze verhit men een 3-(Z-SO<sub>2</sub>O) Q<sub>n</sub> 1.2.3.4-tetrahydrocarbazon (VIA) met het amine (V) in een drukvat gedurende circa 20 uren op een temperatuur van 90° - 150°C.

5        Het als tussenprodukt dienende 3-(Z-SO<sub>2</sub>-O) Q<sub>n</sub> 1.2.3.4-tetrahydrocarbazon (VIA) wordt bereid uit het overeenkomstige 3-(OH) Q<sub>n</sub> 1.2.3.4-tetrahydrocarbazon (VII) door omzetting met een sulfonfylchloride met de formule Z-SO<sub>2</sub>Cl volgens bekende methoden (bijvoorbeeld bij aanwezigheid van een zuuracceptor, zoals  
10        pyridine. Het 3-OH-Q<sub>n</sub> 1.2.3.4-tetrahydrocarbazon (VII) wordt op zijn beurt volgens standaardmethoden, bijvoorbeeld alkalisches hydrolyse, verkregen uit de overeenkomstige benzoyloxy-ester met de formule 3-(O-COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) Q<sub>n</sub> 1.2.3.4-tetrahydrocarbazon (VIII). Deze benzoyloxyester (VIII) wordt bereid door om-  
15        zetting van een geschikt Q<sub>n</sub>-fenylhydrazine (II) met 4-benzoyloxy-cyclohexanon, een bekende verbinding, onder toepassing van een methode als hierboven voor de eerste werkwijze beschreven is. Het als uitgangsprdukt dienende 3-Y Q<sub>n</sub> 1.2.3.4-tetrahydrocarbazon (VI), waarin Y halogeen is, wordt volgens standaard-  
20        methoden bereid uit het overeenkomstige 3-(OH) Q<sub>n</sub> 1.2.3.4-tetrahydrocarbazon (VII), bijvoorbeeld door vervanging van de 3-hydroxylgroep door halogenide onder toepassing van een geschikt halogeneringsmiddel, bijvoorbeeld in het geval van het chloride, met behulp van thionylchloride.

25        Bij een derde werkwijze worden de verbindingen van de uitvinding bereid door reductie van een formamide met de formule 3-[N(CHO)R] Q<sub>n</sub> 1.2.3.4-tetrahydrocarbazon (IX). De reductie wordt uitgevoerd in een geschikt oplosmiddel, bijvoorbeeld tetrahydrofuran of diethylether en onder toepassing van een ge-  
30        schikt reduceermiddel, bijvoorbeeld een reduceermiddel van het hydridetype, zoals lithiumaluminiumhydride (LiAlH<sub>4</sub>), boraan, (BH<sub>3</sub>) of lithium-tri(2-methoxyethoxy)aluminiumhydride, [LiAlH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]. De reaktie wordt in het algemeen uitge-  
35        voerd bij temperaturen van circa 20° - 60°C, waarbij de reaktietijd circa 1- 20 uren kan bedragen. De reductie wordt geschikt uitgevoerd door het formamide (IX in tetrahydrofuran gedurende

circa 1 - 4 uren bij het kookpunt met het geschikte hydride te behandelen.

Het als uitgangsverbinding dienende 3-[N(CHO)R] Q<sub>n</sub> 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool (IX) wordt bereid door een Q'<sub>n</sub>-fanylhydrazine (II) om te zetten met een 4-[N(CHO)R]-cyclohexanon (X) volgens een methode als hierboven beschreven voor de eerste werkwijze. Het 4-[N(CHO)R]-cyclohexanon (X) wordt bereid door oxidatie van een N-(4-formyloxycyclohexyl)NR-formamide (XI) in aceton met chroomzuur-zwavelzuur in water (Jones reagens). Het formamide (XI) wordt bereid door een 4-(NHR)-cyclohexanol (XII) in een geschikt oplosmiddel, bijvoorbeeld tolueen, met mierzuur om te zetten. De cyclohexanolen (XII) zijn bekende verbindingen.

De bovenbesproken drie synthesesmethoden zijn samengevat in het reaktieschema.

Doordat zij een asymmetisch koolstofatoom bezitten, dat wil zeggen het koolstofatoom op de plaats 3 van de 1.2.3.4-tetrahydrocarbazoolring, kunnen de verbindingen van de uitvinding met de formule I als optische isomeren voorkomen, dat wil zeggen in twee stereoisomere vormen (enantiomeren), waarvan de molecuulstructuren spiegelbeelden van elkaar zijn. Onder de uitvinding vallen derhalve de rechtsdraaiende isomeren en de linksdraaiende isomeren, hierna de d- en l-isomeren genoemd en de d.l-mengsels (racemische mengsels) van de verbindingen met de formule I. Het racemische mengsel van enige verbinding volgens formule I, dat direkt volgens de bovenbeschreven synthesemethode verkregen wordt, kan volgens standaardscheidingsmethoden in het d-isomeer en l-isomeer gescheiden worden. Zo kan men het racemische mengsel in een mengsel van twee diastereoisomere additiezouten met zuren omzetten door een reactie volgens standaardmethoden met een geschikt optisch actief zuur, bijvoorbeeld d-wijnsteenzuur, l-appelzuur, l-amandelzuur, d-kamfer 10-sulfonzuur, dibenzoyl l-wijnsteenzuur en dergelijke, waarna de verkregen twee diastereoisomere zouten in het mengsel, die niet langer identiek of spiegelbeelden zijn en derhalve verschillende fysische eigenschappen bezitten, worden daarna gescheiden



volgens gebruikelijke fysische methoden, zoals kristallisatie. De beide zo verkregen gescheiden diastereo-isomere zouten kunnen daarna volgens standaardmethoden, bijvoorbeeld door behandeling met base, worden omgezet in het overeenkomstige d-isomeer en l-isomeer.

De nieuwe eindprodukten van het 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool-type van de uitvinding zijn de verbindingen volgens formule I en de additiezouten daarvan met zuren. De verbindingen met de formule I in de vorm van de vrije base worden omgezet in de additiezouten met zuren door inwerking van een zuur op de base. Omgekeerd kunnen de vrije basen weer op een gebruikelijke wijze worden vrijgemaakt uit de additiezouten, dat wil zeggen door de zouten te behandelen met sterke waterige basen, bijvoorbeeld alkalimetaalhydroxiden, alkalimetaalcarbonaten en alkalimetaalbicarbonaten. De zo teruggewonnen basen kunnen daarna met eenzelfde of een ander zuur worden omgezet, waarbij men weer hetzelfde of een ander additiezout met een zuur verkrijgt. Zodoende kunnen de nieuwe basen en al hun additiezouten met zuren gemakkelijk in elkaar worden omgezet.

Derhalve stelt formule I niet alleen de structuurconfiguratie van de basen volgens formule I voor, maar is deze formule ook representatief voor de structuureenheid, die alle verbindingen van formule I gemeenschappelijk hebben, onverschillig of zij de vorm van de vrije basen of de vorm van de additiezouten van de basen met zuren hebben. Het is gebleken, dat dank zij deze gemeenschappelijke structuureenheid de basen en hun additiezouten met zuren een inherente farmacodynamische werkzaamheid hebben van het genoemde type. Deze inherente farmacodynamische werkzaamheid kan voor farmacologische doeleinden benut worden door de toepassing van de vrije basen zelf of van de additiezouten daarvan, die gevormd zijn met farmaceutisch aanvaardbare zuren, dat wil zeggen zuren, waarvan de anionen onschadelijk zijn voor het dierlijke organisme in werkzame doses van de zouten, zodat gunstige eigenschappen, die inherent zijn aan de gemeenschappelijke structuureenheid, die wordt voorgesteld door de vrije basen, niet teniet worden gedaan door aan de anionen

toe te schrijven neveneffekten.

5 Bij het benutten van deze farmacodynamische werkzaamheid van de zouten van de uitvinding verdient het natuurlijk de voorkeur farmaceutisch aanvaardbare zouten te gebruiken. Hoewel onoplosbaarheid in water, een hoge toxiciteit of gebrek aan kristalliniteit een bepaalde zoutsoort ongeschikt of minder gewenst kan maken voor toepassing als zodanig voor een bepaalde farmaceutische toepassing, kunnen de in water onoplosbare of toxische zouten omgezet worden in de overeenkomstige farmaceutisch aanvaardbare basen door het zout, als boven vermeld, met waterige base te ontleden of door de zouten om te zetten in een of ander gewenst farmaceutisch aanvaardbaar additiezout met zuur door dubbele ontledingsreacties, waarbij het anion betrokken is, bijvoorbeeld door ionenuitwisselingsmethoden.

15 Afgezien van hun toepasbaarheid voor farmaceutische doeleinden zijn de zouten bovendien geschikt als karakteriserende of identificatiederivaten van de vrije basen of bij isolatie- of zuiveringsmethoden. Evenals alle additiezouten met zuren kunnen dergelijke karakteriserende of voor zuivering dienende zoutderivaten desgewenst toegepast worden om de farmaceutisch aanvaardbare vrije basen weer vrij te maken door de zouten om te zetten met waterige base of ze om te zetten in farmaceutisch aanvaardbare additiezouten met zuren, bijvoorbeeld met behulp van ionenuitwisseling.

25 Uit het bovenstaande blijkt, dat alle additiezouten met zuren van de nieuwe basen van de uitvinding bruikbare en waardevolle verbindingen zijn, onafhankelijk van overwegingen van oplosbaarheid, toxiciteit, fysische vorm en dergelijke, zodat zij alle onder de uitvinding vallen.

30 Het nieuwe van de verbindingen van de uitvinding ligt derhalve in de structuur van de basen en de kationenvormen van de nieuwe 3-(NRCH<sub>3</sub>) Q<sub>n</sub> 1.2.3.4-tetrahydrocarbazolen en niet in een bepaald zuurgedeelte of zuuranion, dat verband houdt met de zoutvormen van deze verbindingen; de zuurgedeelten of anionen, die in de zoutvormen aanwezig kunnen zijn, zijn op zichzelf niet 35 nieuw en niet kritisch en derhalve kan men als zodanig ieder

zuuranion, of zuurachtige stof toepassen, die in staat is tot zoutvorming met basen. In waterige oplossingen bezitten de vrije basen en de in water oplosbare additiezouten met zuren van de verbindingen van de uitvinding beide een gemeenschappelijk ge-  
5 protoneerd kation of ammoniumion.

De bovenbeschreven additiezouten met zuren kunnen bereid worden uit ieder organisch zuur, anorganisch zuur (met inbegrip van organische zuren, die anorganische groepen bevatten) of organometaalzuur, bijvoorbeeld organische mono- en polycarbonzuren, zoals bijvoorbeeld voorkomen in Beilsteins Organische  
10 Chemie, 4de editie, Delen III, IV, IX, X, XVI, XVII, XIX, XXI, XXII en XXV; organische mono- en polysulfon- en -sulfiezuren, zoals bijvoorbeeld voorkomen in Beilstein, Delen VI, XI, XVI en XXII; organische fosfon- en fosfiezuren, zoals bijvoorbeeld  
15 voorkomen in Beilstein, Delen XI en XVI; organische zuren van arseen en antimoon, zoals bijvoorbeeld voorkomen in Beilstein, Deel XVI; organische heterocyclische carbon-, sulfon- en sulfiezuren, zoals bijvoorbeeld voorkomen in Beilstein, Delen XVIII, XXII en XXV; zuur reagerende ionenuitwisselende harsen; en an-  
20 organische zuren van ieder zuurvormend element of combinatie van elementen, zoals voorkomen in Mellor, Comprehensive Treatise on Inorganic and Theoretical Chemistry, Longman's Green and Co., New York, N.Y., Delen I-XVI. Bovendien worden andere zoutvormende verbindingen, die zuur zijn in hun chemische eigenschappen,  
25 maar die niet algemeen als zuren beschouwd worden in dezelfde zin als carbon- of sulfonzuren eveneens onder de talrijke zuren gerekend, die toegepast kunnen worden ter bereiding van additiezouten van de verbindingen van de uitvinding. Hieronder vallen derhalve ook zuur reagerende fenolverbindingen, zoals bijvoorbeeld  
30 voorkomen in Deel VI van Beilstein, zuur reagerende verbindingen met "geactiveerde" of zuur reagerende waterstofatomen, bijvoorbeeld picrolonzuur- of barbituurzuurderivaten met een zuur reagerend proton, zoals bijvoorbeeld voorkomen in Cox c.s., Medicinal Chemistry, Deel IV, John Wiley and Sons, Inc., New  
35 York, N.Y. (1959). Ook als zoutvormende middelen worden zogenaamde Lewis-zuren beschouwd, die een elektronenpaar missen in

de buitenste "elektronenschil" en kunnen reageren met basische verbindingen met een niet-gemeenschappelijk elektronenpaar onder vorming van zouten, bijvoorbeeld boriumtrifluoride.

Representatieve voorbeelden van zuren, die geschikt zijn voor de vorming van additiezouten, zijn mierzuur, azijnzuur, trifluorazijnzuur, isoboterzuur, o-mercaptopropionzuur, appelzuur, fumaarzuur, oxaalzuur, barnsteenzuur, succinamidezuur, glutaminezuur, wijnsteenzuur, citroenzuur, 4.4'-methyleenbis-(3-hydroxy 2-naftoëzuur), melkzuur, glycolzuur, gluconzuur, suikerzuur, ascorbienzaur, penicilline, benzoëzuur, 4-methoxybenzoëzuur, ftaalzuur, salicylzuur, acetylsalicylzuur, antranilzuur, 1-naftaleencarbonzuur, kaneelzuur, cyclohexaancarbonzuur, amandelzuur, tropazuur, crotonzuur, ethyndicarbonzuur, sorbienzaur, pyroslijmzuur, cholinezuur, pyreencarbonzuur, 2-pyridinecarbonzuur, 3-indoolazijnzuur, 1.3.4.5-tetrahydroxycyclohexaancarbonzuur, sulfamidezuur, methaansulfonzuur, ethaansulfonzuur, isethionzuur, benzeensulfonzuur, p.tolueensulfonzuur, benzeensulfienzaur, butylarsonzuur, diethylfosfienzaur, p.aminofenylarsienzaur, fenylstibienzaur, fenylfosfienigzuur, methaanfosfonzuur, fenylfosfienzaur, zure harsen, fluorwaterstofzuur, chloorwaterstofzuur, broomwaterstofzuur, joodwaterstofzuur, perchloorzuur, salpoterzuur, zwavelzuur, fosforzuur, cyaanwaterstofzuur, fosfowolframzuur, molybdeenzuur, fosfomolybdeenzuur, pyrofosforzuur, arseenzuur, picrinezuur, picrolonzuur, barbituurzuur, boriumtrifluoride en dergelijke.

De additiezouten met zuren worden bereid door de vrije base op te lossen in een waterige oplossing, die het juiste zuur bevat en het zout te isoleren door de oplossing te verdampen of door de vrije base en het zuur met elkaar te laten reageren in een organisch oplosmiddel in welk geval het zout direct neerslaat of verkregen kan worden door concentratie van de oplossing.

De verbindingen van de uitvinding met de formule I kunnen voor therapeutische toepassing geschikt worden gemaakt door een zoutvorm van de verbindingen onder steriele omstandigheden op te lossen in water (of in een equivalente hoeveelheid van een

niet-toxisch zuur als de vrije base gebruikt wordt) of in een fysiologisch aanvaardbaar waterig milieu, zoals fysiologische zoutoplossing, waarna de verkregen oplossingen in ampullen be-  
waard kunnen worden voor intramusculaire injectie. In plaats  
5 daarvan kan men ze ook in doseereenheden opnemen, zoals tablet-  
ten of capsules voor orale toediening en wel op zichzelf of in  
kombinatie met geschikte hulpmiddelen, zoals calciumcarbonaat,  
zetmeel, lactose, talk, magnesiumstearaat, acasiagom en derge-  
lijke. Verder kunnen de verbindingen tot preparaten voor orale  
10 toediening worden verwerkt als oplossingen in mengsels van wa-  
ter en alcohol, glycol of olie of als olie-in-wateremulsies;  
dit alles op dezelfde wijze als gebruikelijk voor geneesmidde-  
len.

De daadwerkelijke bepaling van de numerieke biologische ge-  
15 gevens, die bepalend zijn voor een gegeven verbinding, kan ge-  
makkelijk worden uitgevoerd volgens standaardproefmethoden door  
personeel met een normale scholing op het gebied van farmacolo-  
gische proefmethoden zonder dat uitgebreide proefnemingen nodig  
zijn.

20 De molecuulstructuren van de verbinding van de uitvinding  
werden vastgesteld op basis van hun synthesesmethode en van on-  
derzoek van hun infrarode en kernmagnetische resonantiospectra  
en deze structuren werden bevestigd door de overeenstemming  
tussen de berekende en gevonden waarden voor de elementairana-  
lyse van representatieve voorbeelden.

25 De onderstaande voorbeelden lichten de uitvinding toe.

#### VOORBEELD I

3-(Dimethylamino) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool;  
werkwijze 1

30 Een mengsel van 19,4 g 4-(dimethylamino)cyclohexanon-hydro-  
chloride en 18,1 g 2.4-difluorfenylhydrazine-hydrochloride in  
250 ml absolute ethanol werd 4 uren onder terugvloei-  
koeling ge-  
kookt en vervolgens tot kamertemperatuur afgekoeld en gefil-  
treerd. Het filtraat werd drooggedampt en het ruwe hydrochlori-  
35 dezout werd in 500 ml water opgelost. De oplossing werd alkalisch  
gemaakt en de ontstane witte vaste stof werd afgefiltreerd. Men

verkreeg zo 11,2 g 3-(dimethylamino) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazon met smeltpunt 180° - 183°C (dichloorethaan).

De vrije base werd omgezet in het hydrochloridezout, smeltpunt 268° - 270°C.

5 De vrije base werd opgeslibd in isopropanol en er werd een equivalente hoeveelheid methaansulfonzuur toegevoegd. De oplossing werd onder verlaagde druk geconcentreerd, afgekoeld en gefiltreerd. Men verkreeg zo het methaansulfonaatzout met smeltpunt 187° - 189°C.

10 Men loste 12,5 g (0,05 mol) van de vrije base en 13,6 g (0,05 mol) hydraat van de dibenzoyl-ester van l-wijnsteen-  
15 op in 300 ml methanol en voegde 100 ml water toe. Een monster van deze oplossing werd gekrast tot kristallen gevormd werden en daarna werd de hoofdoplossing met deze kristallen geënt en gedurende een nacht in een koelkast gekoeld. De verkregen kristallen werden afgefiltreerd en het filtraat werd gedurende 4  
20 dagen gekoeld, waarna de zo verkregen verdere hoeveelheid kristallen afgefiltreerd werd. De beide opbrengsten werden gekombineerd, opgeslibd in 100 ml water en met 5 ml 35-procents natronloog behandeld en 15 minuten geroerd. De verkregen vaste stof werd afgefiltreerd en herkristalliseerd met benzoon-hexaan. Men verkreeg zo 2,4 g ruw 1-3-(dimethylamino) 6.8-difluor  
25 1.2.3.4-tetrahydrocarbazon-hydrochloride met smeltpunt 278° - 279°C,  $[\alpha]_D^{25} = -69,8^\circ$  (2 % in H<sub>2</sub>O). Een monster van het hydrochloridezout werd in de vrije base omgezet, 1-3-(dimethylamino) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazon met smeltpunt 142,5° - 143,5°C.

Op overeenkomstige wijze als beschreven in de bovenstaande alinea maar onder vervanging van het hydraat van de dibenzoyl-  
30 ester van l-wijnsteen-  
1-3-(dimethylamino) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazon met smeltpunt 143° - 144°C;  $[\alpha]_D^{24} = +86,3^\circ$  (2 % in methanol).

Werkwijze 2 (stappen a tot en met d)

35 (a) 3-Benzoyloxy 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazon  
Een oplossing van 50,5 g 2.4-difluorfenylhydrazine en 76 g

4-benzoyloxy cyclohexanon in 400 ml absolute ethanol, die 1 equivalent chloorwaterstofzuur bevatte, werd gedurende 4 uren onder terugvloeikoeling gekookt. Bij afkoeling sloeg een vaste stof neer, die door filtratie verzameld werd. Men verkreeg zo 48,5 g 3-benzoyloxy 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool met smeltpunt 184° - 186°C (isopropanol).

(b) 3-Hydroxy 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool

Een oplossing van 14,8 g 3-benzoyloxy 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool in 100 ml ethanol, die 3,3 g kaliumhydroxide en 10 ml water bevatte, werd 3 uren onder terugvloeikoeling gekookt en daarna in water gegoten. De ontstane olie kristalliseerde bij staan en de kristallen werden afgefiltreerd. Men verkreeg zo 7,9 g 3-hydroxy 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool met smeltpunt 140° - 142°C.

(c) 3-(p.Tolueensulfonyloxy) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool

Een mengsel van 7,9 g 3-hydroxy 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool en 7,45 g p.tolueensulfonylchloride werd in 25 ml pyridine verwarmd. Het kristallijne 3-(p.tolueensulfonyloxy) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool, dat zich afscheidde, werd door filtratie verzameld, met isopropanol gewassen en zonder verdere zuivering gebruikt.

(d) Een mengsel van het bovenstaande 3-(p.tolueensulfonyloxy) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool en 65 ml dimethylamine werd 20 uren in een autoclaaf op een temperatuur van 120° - 140°C verhit. De overmaat amine werd door destillatie verwijderd, het residu werd met natriumhydroxide basisch gemaakt en het mengsel werd met ether geëxtraheerd. De etherextracten werden gedroogd en de ether werd verdampt. Men verkreeg zo 3 g 3-(dimethylamino) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool met smeltpunt 180° - 183°C (dichloorethaan).

Werkwijze 3 (stappen a tot en met d)

(a) N-(4-Formyloxycyclohexyl) N-methylformamide

Een mengsel van 133 g 4-(methylamino)cyclohexanol, 460 ml mierzuur en 800 ml toluen werd 16 uren onder roeren en terugvloeikoeling gekookt, waarna een Dean-Stark-waterafscheider in

de inrichting werd gebracht, waarop het koken onder terugvloei-  
koeling werd voortgezet tot zich niet langer een zwaardere laag  
afscheidde (totaal verwijderde volume bedroeg 390 ml). De tolu-  
een werd onder verlaagde druk verdampt, waarbij als residu een  
5 olie achterbleef, die bij destillatie onder verlaagde druk  
150 g N-(4-formyloxycyclohexyl) N-methylformamide gaf, dat on-  
der een druk van 0,3 mm bij 138° - 143°C overging.

(b) N-Methyl N-(4-oxocyclohexyl)formamide

Een oplossing van 150 g N-(4-formyloxycyclohexyl) N-methyl-  
10 formamide in 900 ml aceton en 140 ml water werd bij 20° - 25°C  
druppelsgewijs behandeld met een oplossing van 82 g chroomtri-  
oxide in 400 ml water en 78 ml geconcentreerd zwavelzuur. Toen  
de toevoeging voltooid was werd het mengsel 20 uren bij kamer-  
temperatuur geroerd. Daarna werd de aceton onder verlaagde druk  
15 verdampt en het verkregen residu met warme chloroform geëxtra-  
heerd. Het chloroformextract werd boven magnesiumsulfaat ge-  
droogd en geconcentreerd tot een olie, wat ten slotte onder ver-  
laagde druk geschiedde. Na destillatie onder verlaagde druk  
verkreëg men 78 g N-methyl N-(4-oxocyclohexyl)formamide, dat on-  
20 der een druk van 0,2 mm bij 115° - 118°C overging.

(c) 3-(N-Methylformamido) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydro-  
carbazon

Een mengsel van 15,5 g N-methyl N-(4-oxocyclohexyl)forma-  
mide en 19,3 g 2.4-difluorfenylhydrazine-sulfaat in 250 ml iso-  
25 propanol, dat 2,7 ml geconcentreerd zwavelzuur bevatte, werd  
3 uren onder roeren en terugvloei-koeling en onder stikstof ver-  
hit. Het mengsel werd afgekoeld, basisch gemaakt met een verza-  
digde oplossing van natriumbicarbonaat, drooggedampt, met water  
behandeld en met chloroform geëxtraheerd. Het gedroogde chloro-  
30 formextract werd drooggedampt. Men verkreeg zo 17 g 3-(N-methyl-  
formamide) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazon met smeltpunt  
209° - 211°C (isopropanol).

(d) Bij een gekoelde oplossing van 9 g lithiumaluminiumhy-  
dride in 100 ml tetrahydrofuran voegde men druppelsgewijs onder  
35 roeren een oplossing van 24 g 3-(n-methylformamido) 6.8-difluor  
1.2.3.4-tetrahydrocarbazon en 300 ml tetrahydrofuran. Het meng-



sel werd 4 uren onder terugvloei-  
koeling verwarmd, waarna men  
het 16 uren bij kamertemperatuur liet staan. De overmaat lithium-  
aluminiumhydride werd ontleed door toevoeging van 36 ml water,  
gevolgd door 120 ml dichloormethaan en het verkregen mengsel  
werd gefiltreerd en het filtraat werd drooggedampt. Men verkreeg  
16 g 3-(dimethylamino) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool  
met smeltpunt 183°C (isopropylacetaat).

#### VOORBEELD II

##### 3-(Methylamino) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool

Een oplossing van 3,5 g 4-(methylamino)cyclohexanon, 5,1 g  
2.4-difluorfenylhydrazine-hydrochloride en 4 g methaansulfon-  
zuur in 50 ml absolute ethanol werd 4 uren onder terugvloei-  
koeling verwarmd en daarna afgekoeld en gefiltreerd. De verkregen  
vaste stof werd met isopropanol gewassen en in chloroform met  
10-procents kaliloog behandeld. Het chloroformextract werd  
drooggedampt. Men verkreeg zo 3-(methylamino) 6.8-difluor 1.2.3.4-  
tetrahydrocarbazool met smeltpunt 135° - 138°C, dat omgezet werd  
in het hydrochloridezout met smeltpunt >280°C.

Op andere wijze werd deze verbinding (smeltpunt 136° - 138°C)  
bereid door 8 g 3-(p.tolueensulfonyloxy) 6.8-difluor 1.2.3.4-  
tetrahydrocarbazool en 30 g 40-procents methylamine in 120 ml  
2-ethoxyethanol te verwarmen volgens werkwijze 2 (d), beschre-  
ven in Voorbeeld I.

#### VOORBEELD III

##### 3-(Dimethylamino) 6-fluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool

Tewerkgaande als in Voorbeeld II onder toepassing van  
8,7 g 4-(dimethylamino)cyclohexanon en 10 g 4-fluorfenylhydra-  
zine-hydrochloride in ethanol en 50 ml 5n ethanolisch chloorwa-  
terstofzuur verkreeg men 3-(dimethylamino) 6-fluor 1.2.3.4-tetra-  
hydrocarbazool, dat bij behandeling in ether met etherisch chloor-  
waterstofzuur 10,9 g van het overeenkomstige hydrochloridezout  
gaf met smeltpunt 264° - 268°C.

#### VOORBEELD IV

##### 3-(Dimethylamino) 8-fluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazool

Volgens de in Voorbeeld II beschreven werkwijze en onder  
toepassing van 7,8 g 4-(dimethylamino)cyclohexanon en 9 g

2-fluorfenylhydrazine-hydrochloride in 50 ml ethanol en 10 ml 5n ethanolisch chloorwaterstofzuur verkreeg men 3-(dimethyl-amino) 8-fluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazon, dat bij behandeling in ether met etherisch chloorwaterstofzuur 6,5 g van het overeenkomstige hydrochloridezout gaf met smeltpunt 298° - 302°C.

Een deel van de vrije base werd opgeslibd in isopropanol en er werd een equivalente hoeveelheid methyleensulfonzuur toegevoegd. De oplossing werd onder verlaagde druk geconcentreerd, afgekoeld en gefiltreerd. Men verkreeg zo het overeenkomstige methyleensulfonaatzout met smeltpunt 174° - 176°C.

#### VOORBEELD V

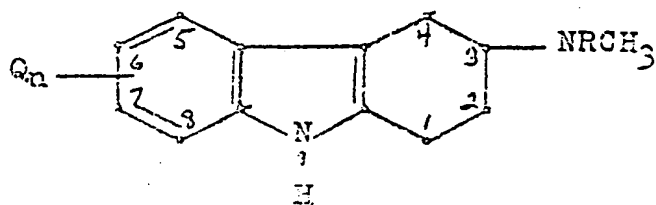
##### 3-(Dimethylamino) 6.7-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazon

Volgens de in Voorbeeld II beschreven werkwijze en onder toepassing van 11,6 g 4-(dimethylamino)cyclohexanon-hydrochloride en 10,7 g 3.4-difluorfenylhydrazine-hydrochloride en 150 ml absolute ethanol verkreeg men 12,8 g 3-(dimethylamino) 6.7-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazon met smeltpunt 160° - 164°C. Deze verbinding werd in isopropanol met ethanolisch chloorwaterstofzuur behandeld, waarbij men het overeenkomstige hydrochloridezout verkreeg met smeltpunt 257° - 260°C.

#### C O N C L U S I E S:

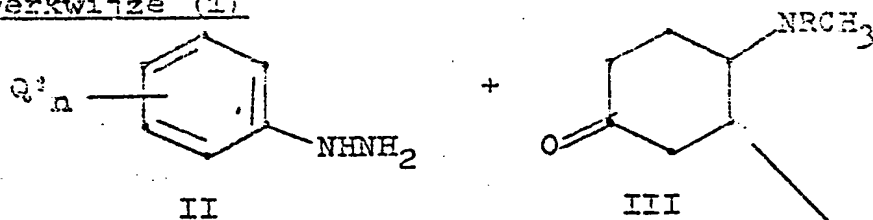
1. Werkwijze ter bereiding van een 3-amino 1.2.3.4-tetrahydrocarbazon, met het kenmerk, dat men op een voor analoge verbindingen op zichzelf bekende wijze een verbinding bereidt met de formule I, waarin R waterstof of een methylgroep en Q<sub>n</sub> een 6-fluor-, 8-fluor-, 6.7-difluor- of 6.8-difluorgroep voorstelt of een additiezout daarvan met een zuur.
2. Werkwijze volgens conclusie 1 met het kenmerk, dat men 3-(dimethylamino) 6.8-difluor 1.2.3.4-tetrahydrocarbazon of een additiezout daarvan met een zuur bereidt.
3. Werkwijze ter bereiding van een in conclusie 1 gedefinieerde verbinding, met het kenmerk, dat men (a) een verbinding met de formule II, waarin Q'<sub>n</sub> een 2-fluor-, 4-fluor-, 3.4-difluor- of 2.4-difluorgroep voorstelt, omzet met een verbinding met de formule III; (b) een verbinding met de formule VI, waarin Y een halogeenaatoom of een groep Z-SO<sub>2</sub>-O voorstelt, waarbij

- Z een organische groep betekent, omzet met een amine met de formule  $\text{HNRCH}_3$ ; of (c) een verbinding met de formule IX, reduceert, waarbij steeds R waterstof of een methylgroep en  $\text{Q}_n$  een 6-fluor-, 8-fluor-, 6.7-difluor- of 6.8-difluorgroep voorstelt,
5. en desgewenst een verkregen basische verbinding omzet in een additiezout met een zuur.
4. Werkwijze ter bereiding van een farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat men een in conclusie 1 gedefinieerde verbinding in een farmaceutisch geschikte toedieningsvorm brengt.
- 10 5. Gevormd farmaceutisch preparaat, verkregen onder toepassing van de werkwijze volgens conclusie 4.

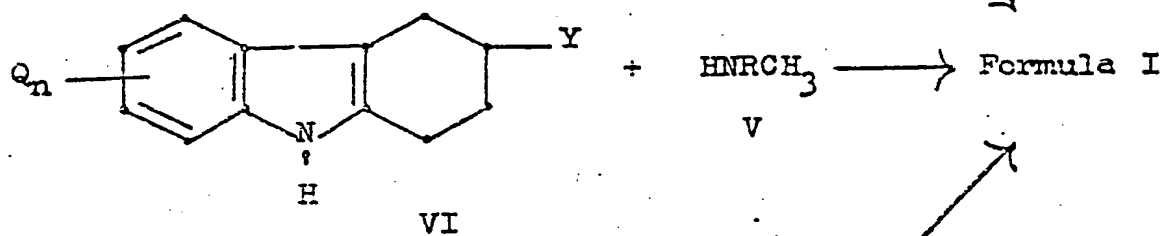


### REAKTIESCHEMA

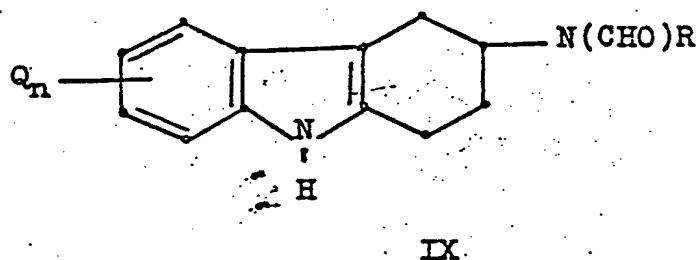
#### Werkwijze (1)



#### Werkwijze (2)



#### Werkwijze (3)



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**